

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication : **2.199.462**
 (A n'utiliser que pour
 le classement et les
 commandes de reproduction).
 ②1 N° d'enregistrement national **72.33534**
 (A utiliser pour les paiements d'annuités,
 les demandes de copies officielles et toutes
 autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

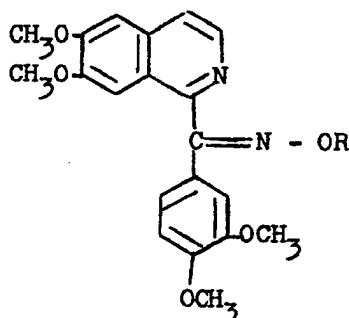
1^{re} PUBLICATION

- ②2 Date de dépôt 21 septembre 1972, à 16 h 2 mn.
 ④1 Date de la mise à la disposition du
 public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 15 du 12-4-1974.
- ⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 35/00, 99/00.
- ⑦1 Déposant : Société anonyme dite : LES LABORATOIRES BRUNEAU ET CIE., BUZAS
 André et UNIVERSITÉ D'ORLÉANS, résidant en France.
- ⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1
- ⑦4 Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.
- ⑤4 Dérivés de la papavéraldine, leur préparation et leurs applications en thérapeutique.
- ⑦2 Invention de :
- ③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la papavéraldine, à savoir ses éthers d'oxime et ses esters d'oxime ainsi que leurs sels d'addition à des acides organiques ou minéraux pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leurs applications en thérapeutique. Ces composés particulièrement peu toxiques, ont une activité analgésique et anti-inflammatoire.

Les composés selon l'invention répondent à la formule

10



15 dans laquelle R représente

-soit un groupement aliphatique ou aminoaliphatique, linéaire ou ramifié, cyclique ou hétérocyclique, saturé ou insaturé,

20 -soit un groupement carboxyaliphatique, carboxyarylaliphatique ou carboxyaromatique, libre ou amidifié, linéaire ou ramifié, cyclique ou hétérocyclique saturé ou insaturé.

L'invention comprend plus particulièrement

25 -les éthers d'oxime répondant à la formule dans laquelle R représente le radical allyle, morpholinoéthyle ou diéthylaminoéthyle, ou bien un groupe carbamoyl-méthyle, carbamoyl-1 ou carbamoyl-2 éthyle pouvant porter des substituants sur l'azote, ou encore un radical sulfopropyle salifié, et

30 -les esters d'oxime dans lesquels R désigne le radical triméthoxy-3,4,5 benzoyle ou p-butoxy-phénoxy-acétyle, et les sels d'addition à des acides de ces composés.

Ces bases sont des huiles visqueuses salifiables. Leurs sels, en particulier les chlorhydrates, se présentent sous la forme de produits cristallisés qui sont stables et solubles dans l'eau.

On prépare les composés selon l'invention à partir de la papavéraldine selon la méthode suivante.

Dans un premier stade, on fait réagir la papavéraldine avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'un hydroxyde alcalin, en milieu alcoolique. On obtient ainsi l'oxime correspondante cristallisée (papavéraldinoxime).

Dans un second stade, pour obtenir le composé final on fait réagir cette oxime avec un dérivé halogéné, notamment un halogénure d'alkyle ou d'aminoalkyle, un amide d'acide aliphatique chloré ou un chlorure d'acide carboxylique.

Dans le cas d'un halogénure d'alkyle ou d'aminoalkyle ou d'un amide d'acide aliphatique chloré, ce dernier est mis en présence du sel de sodium de l'oxime dans un solvant tel que l'éthanol; on obtient alors un éther d'oxime de la papavéraldine, qu'on peut salifier. Dans le cas d'un chlorure d'acide carboxylique, on met en présence ce dernier avec l'oxime dans un solvant tel que le chlorure de méthylène ou le chloroforme et on obtient directement le chlorhydrate de l'ester d'oxime de la papavéraldine.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 :

Dichlorhydrate de [(diéthylamino-2 éthyl)-oximino]-
papavérine (composé n° 3)

a) Papavéraldinoxime

A une solution de 20,1 g (0,36 mole) d'hydroxyde de potassium en pastilles dans 800 ml d'éthanol absolu, on ajoute successivement 50 g (0,72 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 67,7 g (0,19 mole) de papavéraldine. On chauffe 15 heures à reflux. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, lavés à l'eau et séchés. Au filtrat, on ajoute 3 litres d'eau, on alcalinise avec du carbonate de sodium jusqu'à pH 10 et on abandonne plusieurs heures. On obtient à nouveau des cristaux qui sont essorés et recristallisés dans de l'alcool éthylique.

Rendement global 60 g (85%)

F 256°

b) /(diéthylamino-2 éthyl)-oxyimino/7-papavérine

A une solution de 2,3 g (0,1 atome. g) de sodium dans 250 ml d'éthanol absolu, on ajoute 36,8 g (0,1 mole) de papavéraldinoxime, puis on chauffe 30 minutes à reflux en agitant. On ajoute alors, petit à petit, 14,85 g (0,11 mole) de chlorure de diéthylamino-2 éthyle et on chauffe à nouveau à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on filtre et on chasse le solvant sous vide. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène. On lave à l'eau et on extrait les bases avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. On alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium à 30%, on extrait avec du chlorure de méthylène, on lave à l'eau et on sèche sur du sulfate de sodium puis le solvant est chassé sous vide. On obtient le composé cherché.

15 c) Dichlorhydrate de /(diéthylamino-2 éthyl)-oxyimino/7-papavérine.

Le résidu obtenu ci-dessus est repris par de l'éther anhydre et on précipite le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec. On recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther.

Rendement 39 g (70%) F 175°

Infrarouge (cm⁻¹) : 3400 - 1615 - 960

Le composé 3 cristallise avec deux molécules d'eau.

Analyse élémentaire :		Calculé %	Trouvé %
25	C	54,10	53,91
	H	6,93	6,90
	N	7,29	7,19

EXEMPLE 2 :

30 Chlorhydrate de /(morpholinocarbonyl-1 éthyl)-oxyimino/papavérine (composé 9)

A une solution de 0,575 g (0,025 atome g) de sodium dans 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute 9,2 g (0,025 mole) de papavéraldinoxime. On chauffe à reflux 15 minutes puis on ajoute, petit à petit, en agitant une solution de 5 g (0,028 mole) d'(α-chloro-propionyl)-morpholine dans 20 ml d'éthanol. On chauffe 3 heures à reflux. Après refroidissement, on chasse le solvant sous vide. Le résidu est repris par 100 ml d'éther éthylique et on extrait 2 fois avec de l'acide chlorhydrique 2N. Aux extraits chlorhydriques, on ajoute

2199462

- 100 ml de chlorure de méthylène, on alcalinise par addition de lessive de soude. La couche organique est lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de sodium. Le solvant est chassé sous vide. Le résidu séché et pesé est dissous dans 100 ml d'éthanol, on ajoute la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique 2N et on chasse le solvant sous vide. Le résidu est cristallisé dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement 11 g (80%) F : 150°C
Infrarouge (cm^{-1}) : 3400 - 1645 - 1610 - 960

- 15 Le produit cristallise avec 3 molécules d'eau

Analyse élémentaire :	Calculé %	Trouvé %
C	57,95	58,12
H	6,17	6,19
N	6,34	6,52

- 15 EXEMPLE 3 :

Chlorhydrate de Δ (p-butoxy-phénoxy)-acétyl-
oxyimino papavérine (composé n° 13)

- A une suspension de 36,8 g (0,1 mole) de papavéraldinoxime dans 600 ml de chlorure de méthylène sec, maintenue entre 0 et 5°C, on ajoute petit à petit, en agitant, une solution de 26 g (0,108 mole) de chlorure de l'acide p-butoxy-phénoxy acétique dans 50 ml de chlorure de méthylène sec. On laisse revenir à la température ambiante et on continue d'agiter pendant 12 heures. On filtre l'insoluble et le solvant est chassé sous vide. Le résidu est repris par de l'éther anhydre bouillant. Les cristaux sont essorés et lavés à l'éther anhydre.

Rendement 55 g (90%) F 140°
Infrarouge (cm^{-1}) : 3400 - 1730 - 1610 - 960

- 30 Le produit cristallise avec deux molécules d'eau.

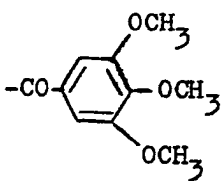
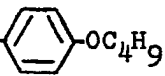
Analyse élémentaire :	Calculé %	Trouvé %
C	59,10	58,49
H	6,02	5,97
N	4,33	4,16

- 35 Dans le tableau suivant I sont représentés, à titre d'exemple, quelques composés.

TABLEAU I

Composé N°	R	Sel préparé	F° C
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	chlorhydrate (mono)	120°
2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (di)	161°
5	3 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	chlorhydrate (di)	175°
4	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	chlorhydrate (mono)	208°
5	$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (mono)	150°
10	6 $-\text{CH}_2-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (di)	145°
7	$-\text{CH}_2-\text{CON} \begin{array}{c} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} -(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (di)	194°
8	$-\text{CH}_2-\text{CON} \begin{array}{c} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	chlorhydrate (di)	190°
15	9 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (mono)	150°
10	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$	chlorhydrate (di)	145°

TABLEAU I (suite et fin)

Composé N°	R	Sel préparé	F° C
11	$-(CH_2)_3-SO_3K$		204°
5 12		chlorhydrate (mono)	160°
13	$-CO-CH_2-O-$ 	chlorhydrate (mono)	140°

Les composés des exemples 1 à 13 ont été soumis à une expérimentation pharmacologique. On a déterminé la toxicité aiguë des composés chez la souris après administration orale et calculé la dose létale 50 selon la méthode de BEHRENS et KARBEN (Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1935, 177, 379).

On a recherché, les activités psychotrope, analgésique, anti-inflammatoire et spasmolytique des composés à l'aide des méthodes suivantes :

- modification de la curiosité d'exploration mesurée par le test d'actimétrie selon BOISSIER (Arch. int. Pharmacodyn., 1961, 158, 212) sur la souris traitée par voie orale;
- potentialisation de la narcose barbiturique chez la souris : les composés sont administrés par voie orale à raison de 50 mg/kg, 45 minutes avant une dose liminaire de mébubarbital sodique (25 mg/kg i/p). L'activité est appréciée par une numérotation représentée par 0 ou 1 à 3 croix;
- suppression de la crampe douloureuse abdominale produit chez la souris par la phénylbenzoquinone selon la méthode de HENDERSHOT et FORSAITH (J. Pharmacol. exp. Therap 1959, 125, 237). Les composés sont administrés à un minimum de 4 doses successives par voie orale 30 minutes avant la

phénylbenzoquinone. La dose efficace 50 est déterminée.

L'acide acétylsalicylique a dans ce test une DE 50 de 70 mg/kg.

- suppression de l'oedème sous-plantaire produit chez le rat par injection de carragénine selon la méthode de WINTER (Proc. exp. Biol. Med. 1962, 3, 515).
- L'activité des différents composés administrés par voie orale à raison de 60 mg/kg est comparée à celle de la phénylbutazone (activité = 1). Dans ce même test, l'acide acétylsalicylique a un coefficient d'activité de 0,40.

- inhibition des contractures provoquées sur l'iléon isolé de cobaye par le chlorure de baryum. Les concentrations efficaces des composés sont supérieures à celles du chlorhydrate de papavérine qui est de (5mcg/ml).

Les résultats obtenus sont rassemblés

- 15 dans le tableau II.

Voir tableau II page suivante

T A B L E A U II

Composé N°	DL 50 (mg/kg) VO	Actimétrie DE 50 (mg/kg) VO	Potentialisation de la narcose	Suppression de la crampe à la phénylbenzoqui- none DE 50 (mg/kg)	Oedème à la carragénine Activité par rap- port à la phényl- butazone
1	1 600	85	++	105	0,10
2	>800	>200	+	>200	0,35
3	400	>200	0	>200	0,40
4	>1 600	>200	+	>200	0,25
5	>800	>200	0	>200	0,40
6	1 600	>200	0	110	0,10
7	1 300	>200	+	170	0,40
8	1 150	>200	+	170	0,40
9	>1 600	250	++	30	0,40
10	600	>200	+	>200	0
11	>1 600	>200	0	>200	0,07
12	>1 600	>200	0	>200	0,30
13	>1 600	>200	+	>200	0,55

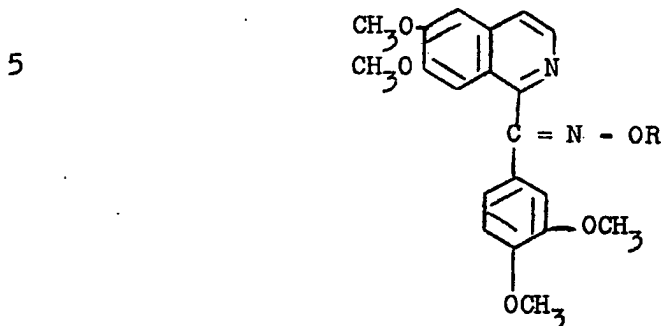
2199462

Les résultats du tableau ci-dessus montrent que

- les composés étudiés sont peu toxiques chez la souris, puisque les DL 50 (v.o.) sont -à l'exception des composés 3 et 10- proches ou supérieures à 1 g/kg;
 - 5 - certains des composés étudiés présentent des propriétés sédatives, en particulier les composés 1 et 9;
 - quelques composés sont doués de propriétés antalgiques, en particulier le composé 9 qui présente une activité analgésique sur la crampe douloureuse supérieure à 10 celle de l'acide acétylsalicyclique tout en ayant une activité anti-inflammatoire du même ordre;
 - tous les composés à l'exception du composé 10 présentent des propriétés anti-inflammatoire;
 - aucun composé ne présente d'activité spasmolytique 15 de type musculotrope supérieure à celle de la papavérine.
- Les composés de l'invention peuvent être utilisés en médecine humaine ou vétérinaire; le composé n° 9 en particulier présente d'intéressantes propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.
- 20 La posologie chez l'homme peut aller de 100 mg à 1 g par jour. Les composés de l'invention sont utilisables dans le traitement des céphalées et des douleurs de toute nature (viscérales, rhumatismales, dentaires...)
- Exemple de composition pharmaceutique :
- 25 comprimé : composé N° 9 250 mg
excipient qsp 1 comprimé.

REVENDECATIONS

1.- Les esters d'oxime et éthers d'oxime de la papavéraldine répondant à la formule



dans laquelle R représente :

- 10 - soit un groupement aliphatique ou aminoaliphatique, linéaire ou ramifié, cyclique ou hétérocyclique, saturé ou insaturé,
- soit un groupement carboxy-aliphatique, carboxy-arylaliphatique ou carboxy-aromatique, libre ou amidifié,
- 15 linéaire ou ramifié, cyclique ou hétérocyclique, saturé ou insaturé ainsi que leurs sels d'addition à des acides organiques ou minéraux pharmaceutiquement acceptables.

2.- Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente le radical allyle, morpho-
 20 lino-2 éthyle, diéthylamino-2 éthyle, carboxyméthyle, morpho-
 lino-carbonyl-méthyle, N-[morpholino-2 éthyl] carbamoyl-méthyle, N-[morpholino-2 éthyl] N-phényl carbamoyl-méthyle, [(méthylène dioxo-3,4 phényl)- méthyl]-4 pipérazino-carbonyl-méthyle, morpholino-carbonyl-1 éthyle, N-[morpholino-2 éthyl]-carbamoyl-1
 25 éthyle, sulfo-3 propyle, salifié par le potassium, triméthoxy-3,4,5 benzoyle ou p-butoxy-phénoxy-acétyle.

3.- Le chlorhydrate de la [(morpholino-carbonyl-1 éthyl)-oxyimino]-papavérine.

4.- Procédé de préparation des composés
 30 définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir la papavéraldinoxime ou son sel de sodium avec un dérivé halogéné RX, R ayant la signification indiquée dans la revendication 1 et X étant un halogène.

5.- Médicament caractérisé par le fait qu'il
 35 contient un des composés spécifiés dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.